



⑯ BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift

⑩ DE 43 33 561 A 1

⑮ Int. Cl. 6:

C 08 J 3/03

C 08 J 3/21

C 08 L 83/04

C 08 K 5/02

C 08 K 5/06

C 12 N 11/04

A 61 K 9/107

A 61 L 15/60

A 61 L 15/22

// C08L 29:04,75:04,

5:00,3:00,1:00,B01D

69/00

DE 43 33 561 A 1

⑯ Aktenzeichen: P 43 33 561.6

⑯ Anmeldetag: 1. 10. 93

⑯ Offenlegungstag: 6. 4. 95

⑯ Anmelder:

Arbo Medizin-Technologie GmbH, 38100
Braunschweig, DE

⑯ Vertreter:

Gramm, W., Prof.Dipl.-Ing.; Lins, E., Dipl.-Phys. Dr.
jur., Pat.-Anwälte; Schrammek, H., Rechtsanw.,
38122 Braunschweig

⑯ Erfinder:

Muscat, Andreas, Dipl.-Chem., 38118 Braunschweig,
DE; Ding, Wolfgang A., 38104 Braunschweig, DE;
Vorlop, Klaus-Dieter, Prof. Dr., 38102 Braunschweig,
DE

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑯ Gelkörper

⑯ Ein Gelkörper, bestehend aus einem Hydrogel und einem Anteil eines bezüglich des Hydrogels in dem Volumen des Gelkörpers verteilten Zusatzstoffes mit einer hohen Gaslöslichkeit, insbesondere Sauerstofflöslichkeit, verbindet die Vorteile des Hydrogels mit einer verbesserten Sauerstoffzufuhr bzw. einem verbesserten Sauerstofftransport. Anwendungsfälle für einen derartigen Gelkörper sind beispielsweise Biokatalysatoren in Kugelform oder anderen dreidimensionalen Ausbildungen und Schutzmembrane, beispielsweise zur Wundabdeckung.

DE 43 33 561 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft einen Gelkörper, bestehend aus einem Hydrogel und weiteren Stoffen.

Derartige Gelkörper lassen sich regelmäßig durch eine kontrollierte Vernetzung des Gels in vielfältigen Formen herstellen und sind aufgrund der besonderen Eigenschaften der Hydrogele für viele Anwendungsfälle geeignet. Es ist daher beispielsweise bekannt, derartige Gelkörper mit eingeschlossenen biologisch aktiven Substanzen, wie Hefezellen, Bakterien usw. herzustellen und so einen Biokatalysator zu bilden, in dem die biologisch aktiven Substanzen immobilisiert sind.

Es ist ferner bekannt, derartige Gelkörper in Membran- bzw. Folienform herzustellen und die Feuchtigkeit regulierenden Eigenschaften der Hydrogele auszunutzen, beispielsweise für eine Wundabdeckung oder für Implantate im medizinischen Bereich. Derartige Wundabdeckungen werden möglichst gasdurchlässig ausgebildet, um dem Wundbereich möglichst viel Luftsauerstoff zuzuführen und den durch die Abdeckung hervorgerufenen Sauerstoffmangel nicht zu groß werden zu lassen.

Ein Biokatalysator der erwähnten Art ist beispielsweise durch wo 86/03 773 bekannt. Dieser weist in Alginat immobilisierte Zellen auf. In der Erkenntnis, daß die Zellen für das Zellwachstum im immobilisierten Katalysator eine verstärkte Sauerstoffzufuhr benötigen, wird der Nährösung für die immobilisierten Zellen eine wässrige Emulsion eines Copolymers eines Silicons mit einer hydrophilen, ggf. ebenfalls Silicon enthaltenden Komponente zugefügt. Dabei wird ausgenutzt, daß Silicon eine hohe Sauerstofflöslichkeit hat und so mit der Nährösung die Sauerstoffzufuhr zu den immobilisierten Zellen verbessert wird.

Eine derartige Verbesserung der Sauerstoffzufuhr ist nur in speziellen Anwendungsfällen möglich.

Die der Erfindung zu grundeliegende Problemstellung besteht somit darin, auch für andere Anwendungsfälle für eine verbesserte Sauerstoffzufuhr bzw. für einen verbesserten Sauerstofftransport zu sorgen.

Zur Lösung dieses Problems besteht der erfindungsgemäße Gelkörper aus einem Hydrogel und einem Anteil eines bezüglich des Hydrogels in dem Volumen des Gelkörpers verteilten Zusatzstoffes mit einer hohen Gaslöslichkeit, insbesondere Sauerstofflöslichkeit.

Der erfindungsgemäße Gelkörper ist somit mit einem Zusatzstoff versehen, der für eine verbesserte Gaslöslichkeit, insbesondere Sauerstofflöslichkeit, in dem Gelkörper selbst sorgt. Dadurch wird die Sauerstoffaufnahme und der Sauerstofftransport in dem Gelkörper selbst verbessert, ohne daß hierfür besondere Umgebungsbedingungen geschaffen werden müßten.

Der Zusatzstoff kann vorzugsweise in Form von feinen Tröpfchen über das Volumen des Gelkörpers verteilt sein. Insbesondere kann der Zusatzstoff ein Siliconöl oder Fluorkohlenwasserstoff (FKW), insbesondere ein perfluorierter Ether, sein.

Die Verteilung des Zusatzstoffes in feinen Tröpfchen über das Volumen ist möglich, ohne den Gelierungsvorgang des Gelkörpers zu stören. Die feinen Tröpfchen werden in die Gelmatrix eingeschlossen und stellen dann Inseln mit hoher Sauerstoffkonzentration dar.

In einer alternativen Ausführungsform kann der Zusatzstoff als Feststoff in dem Volumen verteilt sein. Dies gelingt beispielsweise dadurch, daß der Zusatzstoff durch einen porösen, mit dem Hydrogel gefüllten Feststoff gebildet ist. Beispielsweise kann ein poröser Sili-

con-Kautschuk verwendet werden, dessen Poren mit dem Hydrogel gefüllt werden. Silicon-Kautschuk weist eine hohe Sauerstofflöslichkeit auf und kann als poröses Material mit dünnen Stegen ausgebildet werden. Diese Stege leiten den beispielsweise aus der Luft gelösten Sauerstoff in das Innere des Gelkörpers.

Als Hydrogel kommen insbesondere Polysaccharide, Polyurethane, insbesondere in Form eines Urethanpräpolymer-Bisulfit-Adduktes und Polyvinylalkohol in Frage. Polyvinylalkohole lassen sich in bekannter Weise durch Einfrieren und Wiederauftauen stabil vernetzen. Eine alternative Herstellungsart, die ohne Einfrieren auskommt, ist in der älteren, nicht vorveröffentlichten Patentanmeldung P 43 27 923.6 offenbart.

Die Herstellung eines dreidimensionalen Gelkörpers mit einem Urethanpräpolymer-Bisulfit-Addukt (Polycarbamoylelsulfonat) ist in der älteren, nicht vorveröffentlichten Patentanmeldung P 42 17 891.6 beschrieben. Eine Herstellungsmöglichkeit für Folien aus diesem Material durch Aufsprühen auf eine Membran ergibt sich aus JP-205,127.

Gelkörper aus einem Polysaccharid als Hydrogel sind beispielsweise durch das deutsche Patent P 34 32 923 bekannt.

Der erfindungsgemäße Gelkörper kann beispielsweise als dreidimensionale Kugel oder als im wesentlichen zweidimensionale Membran ausgebildet sein. Dabei ist es möglich, biologisch aktive Substanzen einzuschließen und somit einen Biokatalysator zu bilden. Dieser ist aufgrund des eingeschlossenen Zusatzstoffes besonders geeignet, die Zufuhr von Gas, insbesondere Sauerstoff, zu den biologisch aktiven Substanzen zu verbessern, so daß von einem beispielsweise kugelförmigen Biokatalysator das gesamte Volumen biologisch aktiv sein kann, während bei herkömmlichen Biokatalysatoren die erforderliche Sauerstoffversorgung durch Diffusion nur bis kurz unter die Oberfläche der Kugel erfolgt.

Ein wesentlicher Anwendungsfall für den erfindungsgemäßen Gelkörper ergibt sich, wenn dieser in Form einer Schutzmembran zur Verwendung als Abdeckung ausgebildet ist und ein gasreiches Medium auf einer Seite und ein gasarmes Medium auf der anderen Seite aufweist, wobei der Zusatzstoff in einer solchen Konzentration in das Gel eingeschlossen ist, daß an der Grenzschicht der Membran zum gasreichen Medium eine deutlich erhöhte Gaskonzentration und unter Berücksichtigung der relativ langsamem Diffusionsvorgänge in der Membran an der Grenzschicht zum gasarmen Medium eine annähernd gleiche oder höhere Gaskonzentration als in dem gasreichen Medium besteht.

In dieser Form des Gelkörpers ist es möglich, beispielsweise eine Wundabdeckung zu erstellen, die eine Sauerstoffversorgung der Wunde gewährleistet, die ohne eine Abdeckung gegeben wäre. Der Schutz der Wunde ist somit ohne Beeinträchtigung der Sauerstoffversorgung möglich.

In einer besonderen Ausführungsform der Erfindung kann in den Gelkörper, insbesondere auch in eine Wundaflage, ein medizinischer Wirkstoff eingeschlossen sein. Dieser wird dann langsam an die Wunde bzw. den Körper abgegeben, wodurch eine gleichmäßig dosierte Abgabe über einen langen Zeitraum möglich ist.

Selbstverständlich kann ein derartiges wirkstoff-Dosiersystem auch in anderer Form als in Form einer Schutzmembran Anwendung finden, wenn eine gute Sauerstoffversorgung sichergestellt werden soll.

Die vorteilhafte Wirkung einer erfindungsgemäßen Schutzmembran ist der beigefügten Zeichnung zu ent-

nehmen. Diese zeigt in Fig. 1 die Sauerstoffkonzentration für eine herkömmliche Hydrogel-Membrane, die beispielsweise aus PCS besteht. Die Sauerstoffkonzentration in der Membran fällt gegenüber der Sauerstoffkonzentration der Luft merklich ab und wird zu der zum Körperegewebe hinzeigenden Seite der Membran noch geringer. Das Körperegewebe weist daher nur eine ganz geringe Sauerstoffkonzentration auf.

Bei der erfindungsgemäßen Hydrogel-Membran gemäß Fig. 2 führt der Zusatzstoff in der Membran zu einer Anreicherung der Membran mit Sauerstoff, so daß die Sauerstoffkonzentration in der Membran höher ist als in der angrenzenden Luft. Zu der zum Körperegewebe hinzeigenden Grenzfläche hin nimmt der Sauerstoffgehalt in der Membran aufgrund der langsameren Diffusionsvorgänge als in der Luft ab, so daß an der Grenzschicht zum Körperegewebe eine etwa gleiche Sauerstoffkonzentration herrscht wie in der Luft. Das Körperegewebe wird somit mit Sauerstoff versorgt, als wenn eine schützende Membran gar nicht vorhanden wäre.

5

10

15

20

Beispiel 1

Eine poröse Siliconmembran (Dicke: 1 mm) wird mit einer PCS-Lösung (15 Gew%), eingestellt auf einen pH-Wert von 4, getränkt. Da PCS bei diesem pH-Wert nicht vernetzt, bleibt die Lösung in flüssiger Form erhalten.

Anschließend wird die Membran in eine Pufferlösung (pH = 8,5) überführt. Nach einem Tag ist die Gelbildung vollständig abgeschlossen und die Membran kann eingesetzt werden.

25

30

Beispiel 2

Eine PCS-Lösung wird mit einem perfluorierten Polyether derart vermischt, daß der PCS-Anteil 10 Gew% und der Anteil an perfluoriertem Polyether 45 Gew% beträgt. Diese Suspension wird durch Natronlauge auf einen pH-Wert von 7 gebracht und auf eine Teflonplatte gegossen. Nach einem Tag kann die Membran abgezogen werden. Daraufhin wird die Membran in eine Pufferlösung (pH = 8,5) überführt. Eine vollständige Gelbildung ist nach einem Tag abgeschlossen, so daß dann die Membran eingesetzt werden kann.

35

40

45

Beispiel 3

Eine Polyvinylalkohol-Lösung (PVAL) wird mit einem Siliconöl (100 mm²/s) und einer Nitrifikanten-Mischkultur derart vermischt, daß der PVAL-Anteil 10 Gew%, der Anteil Nitrifikanten 5 Gew% und das Siliconöl 45 Gew% beträgt. Diese Suspension wird in einen Dewar-Gefäß mit flüssigen Stickstoff getropft. Durch langsames Auftauen erhält man Biokatalysatorperlen.

50

Die mit den Membranen bzw. dem Biokatalysator erzielte verbesserte Sauerstofflöslichkeit ergibt sich daraus, daß in jeweils einem Liter Flüssigkeit bei 200 C in Wasser 33 ml O₂, in Siliconöl (100 mm²/s) 240 ml und in perfluoriertem Polyether (Hostinert 216) 520 ml Sauerstoff löslich sind.

55

60

2. Gelkörper nach Anspruch 1, bei dem der Zusatzstoff in Form von feinen Tröpfchen über das Volumen verteilt ist.

3. Gelkörper nach Anspruch 2, bei dem Zusatzstoff ein Siliconöl oder Fluorkohlenwasserstoff (FKW) ist.

4. Gelkörper nach Anspruch 3, bei dem der FKW ein perfluorierter Ether ist.

5. Gelkörper nach Anspruch 1, bei dem der Zusatzstoff als Feststoff in dem Volumen verteilt ist.

6. Gelkörper nach Anspruch 5, bei dem der Zusatzstoff durch einen porösen, mit dem Hydrogel gefüllten Feststoff gebildet ist.

7. Gelkörper nach Anspruch 6, bei dem der Zusatzstoff ein poröser Silicon-Kautschuk ist.

8. Gelkörper nach einem der Ansprüche 1 bis 7, bei dem das Hydrogel ein Polyvinylalkohol ist.

9. Gelkörper nach einem der Ansprüche 1 bis 7, bei dem das Hydrogel ein Polyurethan, insbesondere ein Urethanpranpolymer-Bisulfit-Addukt ist.

10. Gelkörper nach einem der Ansprüche 1 bis 9 mit einem Polysaccharid als Hydrogel.

11. Gelkörper nach einem der Ansprüche 1 bis 10 in Form eines Biokatalysators mit eingeschlossenen biologisch aktiven Substanzen.

12. Gelkörper nach einem der Ansprüche 1 bis 10 in Form einer Schutzmembran zur Verwendung als Abdeckung mit einem gasreichen Medium auf einer Seite und einem gasarmen Medium auf der anderen Seite, wobei der Zusatzstoff in einer solchen Konzentration in das Gel eingeschlossen ist, daß an der Grenzschicht der Membran zum gasreichen Medium eine deutlich erhöhte Gaskonzentration und unter Berücksichtigung der relativ langsamem Diffusionsvorgänge in der Membran an der Grenzschicht zum gasarmen Medium eine annähernd gleiche oder höhere Gaskonzentration als in dem gasreichen Medium besteht.

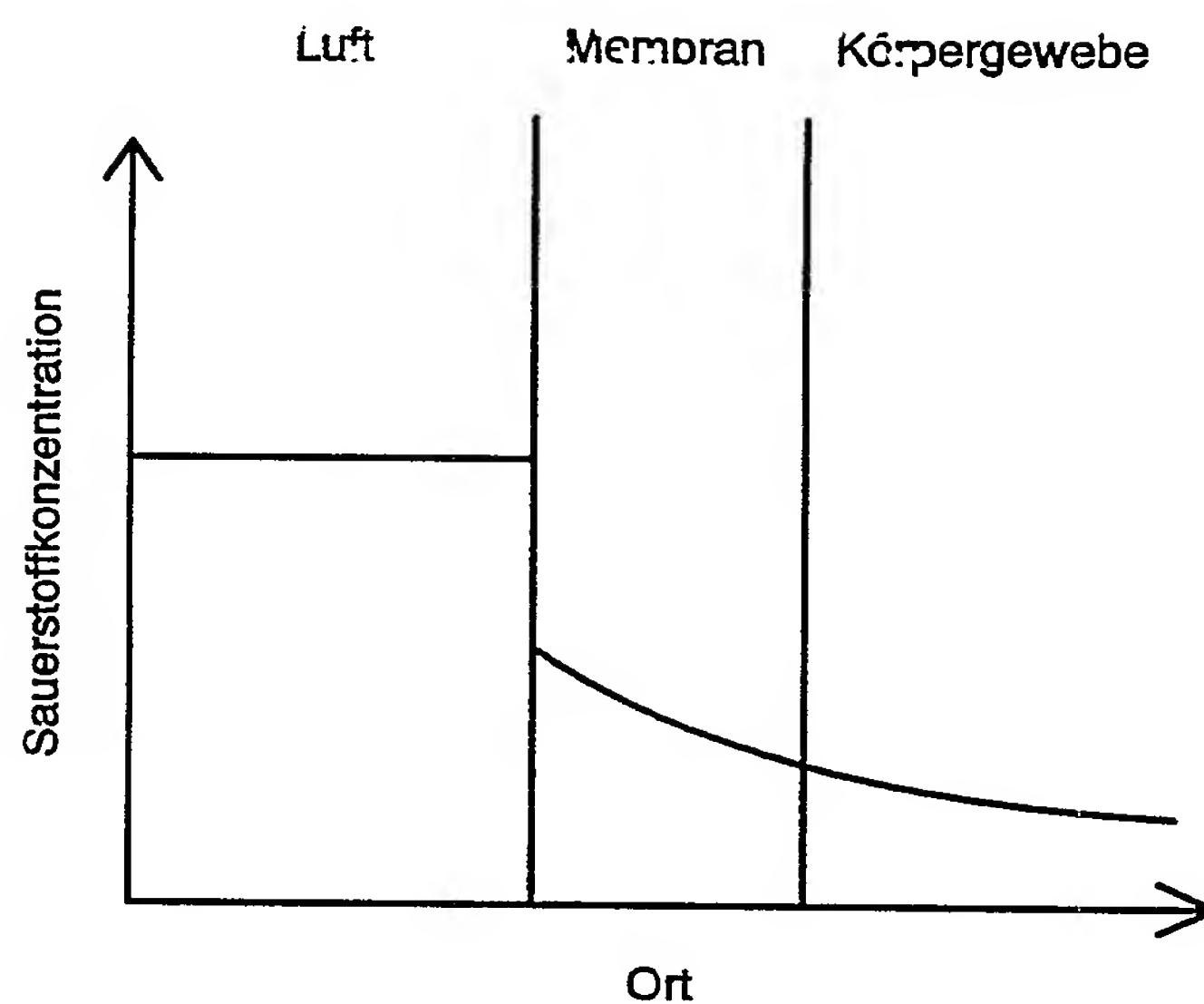
13. Gelkörper nach einem der Ansprüche 1 bis 12 mit einem zusätzlich eingeschlossenen medizinischen Wirkstoff.

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

Patentansprüche

1. Gelkörper bestehend aus einem Hydrogel und einem Anteil eines bezüglich des Hydrogels in dem Volumen des Gelkörpers verteilten Zusatzstoffes mit einer hohen Gaslöslichkeit, insbesondere Sauerstofflöslichkeit.

65

Fig. 1. Hydrogel*Fig.* 2. Hydrogel mit erhöhter Sauerstofflöslichkeit